

BAŞLIK: GEBELİK SONUÇLARININ ARTAN VÜCUT KİTLE İNDEKSİ İLE AZALMASI: 2008-2010 YILLARINDAKİ YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ DERNEĞİNDE KAYITLI 239,127 TAZE OTOLOG IVF SIKLUSUNUN ANALİZİ

ORJİNAL BAŞLIK: PREGNANCY OUTCOMES DECLINE WITH INCREASING BODY MASS INDEX: ANALYSIS OF 239,127 FRESH AUTOLOGOUS IN VITRO FERTILIZATION CYCLES FROM THE 2008-2010 SOCIETY FOR ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY REGISTRY

Fertil Steril 2016;105:663–9. 2016 by American Society for Reproductive Medicine.

ÇEVİREN: Op.Dr. Könül MÜRSEL/Op.Dr Rahime Bedir Fındık
Kadın Hast. ve Doğum uzmanı
Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı ve EAH

YAZARLAR: Meredith P. Provost, M.D., Ph.D.,^a Kelly S. Acharya, M.D.,^a Chaitanya R. Acharya, M.S.,^b Jason S. Yeh, M.D.,^a Ryan G. Steward, M.D.,^a Jennifer L. Eaton, M.D., M.S.C.I.,^a James M. Goldfarb, M.D.,^c and Suheil J. Muasher, M.D.^a

ENSTİTÜ: ^a Division of Reproductive Endocrinology and Infertility and ^b Department of Biostatistics and Bioinformatics, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina; and ^c University Hospitals Fertility Center, Beachwood, Ohio

GİRİŞ

Obezite dünya çapında milyonları etkileyen ve şiddetle artan bir küresel sorundur. Tüm dünyada vücut kitle indeksi (BMI) 25 kg/m² olan normal cutoff değerinin üzerindeki kadınların oranı 1980 yılındaki %29.8' den 2013 yılında %38' e yükselmiştir (1). Reprodüktif yaş kadınlar obezite epidemisinde kurtulmuş değildir. Milli Sağlık ve Beslenme Kontrol İncelemesi tarafından 2010 yılında Birleşik Devletlerdeki gebe kadınların yarısından fazlasında fazla kilo veya obezite ve reprodüktif yaş kadınların %8' inin aşırı obez olduğu saptanmıştır (2). Maalesef, obezitenin yaygınlığını azaltmaya yönelik milli teşvik programları gerçek başarıya ulaşmamıştır (1).

Obezitenin etkileri, Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneğinin gebelikte obezite ile ilgili revize edilmiş Ocak 2013 Komite Görüşüne istinaden, özellikle gebelikte belirgindir (3). Onların görüşüne göre, gebelik öncesi BMI gestasyonel diyabet, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, marozomi ve sezaryen doğum gibi gebelik sonuçlarında önemli etkiye sahiptir (3-7). Ayrıca, obez annelerden doğan bebekler prematürite, ölü doğum ve nöral tüp defekti gibi konjenital anomalilere daha yatkındırlar ve uzun vadede çocukluk ve gençlik obezitesi riski taşıyorlar(3).

Nüfus eğim verilerine dikkat edilirse, fertilitate tedavisi isteyen kadınlar arasında obez olan kadınların oranında artış hiç şaşırtıcı değildir. IVF' da implantasyon hızı, klinik gebelik hızı, gebelik kayıpları hızı ve canlı doğum hızı gibi klinik sonuçlar tümüyle BMI tarafından etkilenme potansiyeline sahiptir. İlk çalışmalar BMI' nin IVF sonuçlarını etkilemediğini öne sürse de (8-10), daha yeni çalışmalar, Yardımcı Üreme Teknikleri Derneğinin (SART) 2007 yılından beri verilerine dayanan (14) göreceli yeni incelemeleri de dahil, karşı görüşlüdür (11-14).

BMI ve IVF siklusu sonuçları arasındaki bağlantının doğasını daha da zorlaştıran, yakınlarda Schliep ve arkadaşlarının 721 çifti araştırarak yayınladığı, ilk çalışmada olduğu gibi, artan BMI ile olumsuz IVF sonuçları arasında bağlantının olmadığını gösteren makale oldu (15). Diğer grup çalışmalar IVF yapılan obez kadınlarda primer sonuç olarak özellikle

gebelik kayıpları üzerine odaklanmış ve artan BMI ile gebelik kayıplarının arttığını saptamışlar (12-16).

Bizim amacımız BMI' in IVF sonuçları üzerine etkisini incelemektir. Obezitenin etkisini diğer altta yatan hastalıkların etkisinden izole etmek için hastaları ek olarak iki subgruba ayırdık: sadece ovulatuvar bozukluk/polikistik over sendromu (PCOS) tanısı olanlar ve sadece erkek faktör infertilitesi olanlar.

MATERYAL VE METODLAR

Bu çalışma Duke Üniversitesinin Kurumsal İnceleme Kurulu tarafından onaylanmıştır. 239,127 taze otolog IVF siklusunun olduğu retrospektif kohort çalışma SART Klinik Sonuçlar Rapor Sisteminin (CORS) 2008-2010 yılları arasındaki verileri kullanılarak yapılmıştır. SART CORS Birleşik Devletlerin IVF kliniklerinin klinik aktivitesini %97 oranda gösteren kendi raporlama veritabanı olan sistemdir (17). BMI verileri (boy ve kilo) 2007 yılından bu yana kategori olarak bu veritabanına dahil edilmiştir.

Bu zamandan itibaren fizyolojik makul boy ve kilo verileri olan tüm taze sikluslar çalışmaya dahil edildi. Boyu 48 inch' den küçük ve kilosu 70 pound' dan az olan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Sikluslar Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) aşağıdaki BMI talimatlarına dayanarak, kadınlar BMI kriterlerine göre kohortlara ayrıldı: düşük kilolu (16.0-18.4 kg/m²), normal (18.5-24.9 kg/m²), kilolu (25.0-29.9 kg/m²), obez (klas I, 30.0-34.9 kg/m²; klas II, 35.0-39.5 kg/m²; klas III, 40.0-45.9 kg/m² ve 46.0-49.9 kg/m² ve süper obez (>50 kg/m²)) (18). Normal BMI (18.5-24.9 kg/m²) olan hastalar referans grubu (REF) olarak alındı.

Bu çalışmanın sonuçları içerisinde sürekli değişen olarak gösterilen implantasyon hızı ve ikili değişen olan klinik gebelik, gebelik kaybı ve canlı doğum hızları yer almaktadır. İmplantasyon hızı fetal kalp atımı sayısının transfer edilen embriyo sayısına oranı olarak hesaplandı. Klinik gebelik olarak serum β -hCG seviyesi yüksek olanlar arasından transvajinal ultrasonla intrauterin gestasyonel kese izlenenler olarak tanımlandı. Gebelik kayıpları olarak 24. gebelik haftasından önce olan, hem spontan ve hem de terapötik kayıpları içeren klinik gebelik sonlandırmaları gösterildi. Gebelik kaybı hızı sadece gebelik sonuçları SART CORS'a kayıtlı olan vakalarda hesaplandı. Canlı doğum olarak 24. gebelik haftasından büyük canlı doğumlar olarak alındı. Klinik gebelik başına hesaplanan gebelik kayıp hızı hariç, tüm sonuçlar siklus başına olarak hesaplandı. Düzeltilmiş odds oranları (OR' lar), regresyon modeli yaş, sigara içme durumu, toplanan oosit sayısı, transfer edilen embriyo sayısı ve transfer edilen blastokist yüzdesine göre uygunlaştırılmakla elde edildi. OR' lar %95 güven aralıklarının (CI) sıfırı kesmediği değerlerde istatistiki anlamlı sayıldı (OR 1). Logistik regresyon ikili sonuçlar için ve lineer regresyon sürekli sonuçlar için kullanıldı. BMI kategorileri genelinde, ayrıca her bir BMI kategorisi ile tüm sonuçlar için referans değerler arasında anlamlı varyansı belirlemekle varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Bunlar *P* değeri <0,05 ise, anlamlı kabul edildi. Tüm istatistiki incelemeler R istatistiki ortamında yapıldı (R Core Team).

BMI' in IVF sonuçları üzerine etkisini araştırmada tek olası limitasyon infertil obez hasta popülasyonunun önemli bir yüzdesinin aynı zamanda polikistik over sendromu (PCOS) da olmasıdır. Her ne kadar literatür artan BMI ve olumsuz IVF sonuçları arasında bağlantı olduğunu gösterse de, bu sonuçların gerçekte PCOS' na neden olan altta yatan patolojilere mi, yoksa tek başına obeziteye mi bağlı olduğu daha araştırılmamıştır. Bu nedenle biz obezitenin IVF sonuçlarına PCOS' dan izole etkisini belirlemek için iki subgrup analizi yaptık. Birinci aşamada, incelemeleri sadece SART veritabanında infertilite tanısı ile listelenen ovulasyon bozuklukları/polikistik overleri olan sikluslar için yaptık. Her ne kadar bundan sonra bu kategoriye sadece PCOS olarak baksak da, SART veritabanındaki bu kategorinin aşağıdaki kriterlerden bir veya daha fazlası bulunan hastaları içerdiğini net olarak vurgulamak istiyoruz:

fertiliteyi engelleyen multipl over kistleri; oligo-anovulasyon (yılda <6 siklus) ve anovulasyon (hipotalamik veya non-hipotalamik nedenli). Bu ayırım onu gösteriyor ki, bu kategori muhtemelen çoğunlukla PCOS hastalarını içeriyor (ve PCOS hastaları bu subgrubun büyük çoğunluğunu oluşturuyor), fakat aynı zamanda diğer over patolojilerini de içeriyor. Amenoreye neden olan hem PCOS, hem de hipotalamik bozuklukların her ikisi de BMI' ni etkileyebilmesine rağmen, biz bunun subgrupta araştırılması gerektiğini düşünüyoruz. İkinci aşama olarak, PCOS ve diğer kadın kaynaklı patolojileri dışlamak için biz aynı incelemeleri saf erkek infertilitesi olan sikluslarda da yaptık. Sonuçlarda ilk grupta olduğu gibi, implantasyon hızı, klinik gebelik hızı, gebelik kayıp hızı ve canlı doğum hızına bakıldı.

SONUÇLAR

Toplamda 239,127 siklusun yarısından fazlasında (134,588) hastaların BMI normal referans aralığında saptandı (Tablo 1). Nispeten genç olan düşük kilolu gruplar hariç tüm gruplarda ortalama hasta yaşı 35' ti. Ortalama bazal FSH artan BMI ile düşük kilolu grupta 8.6 mIU/mL' den en yüksek BMI grubunda 6.8 mIU/mL' ye kadar azalıyordu. Ortalama toplanan oosit sayısı BMI ile ters orantılı olarak normal ve düşük kilolu hastalarda 12.4 oositten en yüksek BMI grubunda 10.5 oosite kadar değişiyordu. Siklus sonlandırma yüzdesi artan BMI ile artsa da, bu istatistiki anlamlı değildir. Tüm BMI gruplarına bakıldığında, ortalama 2.4 embriyo transfer edilmiştir, fakat blastokist transfer yüzdesi artan BMI ile hafifce azalarak %27.8 den %21.5' e inmiştir. Sadece infertilite tanısı PCOS olan siklusların oranı BMI arttıkça artmaktadır. Saf erkek faktör infertilitesi oranı düşük BMI kategorisinde en fazladır.

İmplantasyon Hızı

İmplantasyon hızı (Tablo 2) artan BMI ile, normal BMI hastalarındaki %29.5' ten (REF) en yüksek BMI grubu hastalarındaki %20.3' e kadar (OR 0,91-%95 CI 0.88-0.95; $P<.001$) azalmıştır. Sonuçlardaki istatistiki anlamlılık ANOVA ile onaylanmıştır.

Klinik Gebelik Hızı

Klinik gebelik hızları (Tablo 2) normal ve düşük BMI kategorilerinde yüksektir. Artan BMI kategorisi ile klinik gebelik hızında istatistiki anlamlı azalma vardır. Düzeltilmiş OR' lar BMI yükseldikçe azalan ve BMI >50 kg/m² olan sikluslarda 0.75 (%95 CI 0.65-0.85; $P<.001$) ile en düşük değerlere ulaşan klinik gebelik hızını gösteriyor.

Gebelik Kayıp Hızı

Gebelik kayıp hızları (Tablo 2) artan BMI kategorileri ile anlamlı olarak artmış olup, normal BMI kohortlarında (REF) %11.3 ile en düşük ve en yüksek BMI kohortta %20.3 (OR 1.87 - %95 CI 1.18-2.95; $P<.007$) ile yüksek saptandı.

Canlı Doğum Hızı

Canlı doğum hızı (Tablo 2) da düşük ve normal BMI sikluslarında %31 ile en yüksek ve en yüksek BMI sikluslarında (>50 kg/m²) %21 (OR 0.52-%95 CI 0.41-0.66; $P<.001$) ile düşük olup, artan BMI ile azalmıştır ve bu fark istatistiki anlamlıdır.

Subgrup Analizleri

PCOS. İnfertilite nedeni sadece ovulasyon bozuklukları/polikistik over olan sikluslarda (Tablo 3), implantasyon hızı, klinik gebelik hızı, gebelik kayıp hızı ve canlı doğum hızı genel anlamda BMI arttıkça kötüleşme trendinde olup, özellikle BMI >30 kg/m²

olan hastalarda bu istatistiki anlamlıdır. İmplantasyon hızları normal BMI olan hastalarda %42' den BMI 45-49.9 kg/m² olan hastalarda %26' ya kadar düşerek, BMI >30 kg/m² olan hastalarda istatistiki anlamlı seviyeye ulaştı (OR 0.89-%95 CI 0.83-0.94; *P*<.001). Klinik gebelik hızı da BMI >30 olan hastalarda istatistiki olarak kötüdür. Gebelik kayıp hızları normal BMI sikluslarında (REF) %8.8' den BMI >50 kg/m² olan hastalarda %30 (OR 4.39-%95 CI 1.87-10.3; *P*<.001) kadar yükselmektedir. Son olarak canlı doğum hızları referans kategorisinde %44' ten BMI >50 kg/m² hastalarda %23.3' e kadar düşmektedir (OR 0.43-%95 CI 0.25-0.74; *P*<.003).

Erkek İnfertilitesi. Saf erkek infertilitesi incelendiğinde, yeniden düşük kilolu, fazla kilolu ve obez BMI kohortlar normal BMI olan referans kohortlarla karşılaştırıldı (Tablo 4). Veri, artan BMI kategorisi ile klinik gebeliklerin ve canlı doğumların azaldığını düşündürme eğiliminde olup, bazı kohortlarda OR' lar düşerek, istatistiki anlamlılığa ulaşıyor. Önemlisi, BMI 30-39.9kg/m² olan hastalarda bütün sonuçların kötü olmasıdır. İmplantasyon hızları, BMI >40kg/m² olan hastalarda istatistiki anlamlı olmasa da, normal BMI kategorisinde %34 ile BMI >50 kg/m² kategorisinde %20.1 arasında (OR 0.86-%95 CI 0.80-0.98; *P*<.02) değişmektedir. Klinik gebelik hızı normal BMI grubunda %45 olduğu halde, BMI >50 kg/m² olan sikluslarda %30.4 (OR 0.54-%95 CI 0.30-0.98; *P*=.04) olarak raporlandı. Artan BMI ile, referans grubunda %8.8 ve BMI 45-43,9 kg/m² olan hastalarda %20 (OR 2.35-%95 CI 1.20-4.60; *P*=.01) olmakla gebelik kayıp hızında da artış vardır. Erkek faktörü olan hastalarda canlı doğum hızı referans grubunda %38.7' den BMI >50kg/m² olan hastalarda %24.6' ya (OR 0.45-%95 CI 0.24-0.83; *P*=.07) düşmüştür, fakat bu düşüş hiçbir BMI kategorilerinde istatistiki anlamlı değildir.

TARTIŞMA

Hasta popülasyonumuzda giderek artan obezite nedeniyle, obezitenin IVF sonuçları üzerine etkisini incelemeye devam etmek önem kazanmıştır. Mevcut çalışma, 239,127 adet taze otolog sikluslarında BMI ve IVF sonuçlarını inceleyen, konusunda bugüne kadar olan en geniş kohort çalışma olup, BMI düşük ve normal olan hastalarda IVF başarı oranlarının daha iyi olduğu yönündeki iddiaları güçlendiriyor. Artan BMI ile implantasyon, klinik gebelik ve canlı doğum oranlarında istikrarlı ve anlamlı azalma ve gebelik kayıp oranlarında artış vardır. BMI artışının IVF sonuçlarına etkisinin zararlı olduğu görünse de, bu teori düşük BMI olan hastalar için doğru değildir, bu da yüksek BMI' nin düşük BMI' ne göre IVF sonuçları üzerine daha zararlı olduğunu düşündürmektedir.

Biz bu çalışmada bir adım ileriye giderek, obesiteyi PCOS gibi altta yatan değişik nedenleri olabilecek IVF nedenlerinden ayıklamak için hastaları ek olarak iki subgrupa ayırdık. Geniş kohort kadın obezitesine neden olabilecek diğer patolojileri ekarte etmek için hastaları PCOS ve erkek nedenli infertilite şeklinde subgruplara ayırmamıza imkan verdi. Saf PCOS nedenli infertilitesi olan hastalarda gebelik kayıpları, artan BMI ile istatistiki anlamlı değişen tek sonuçtur, aynı zamanda tüm diğer sonuçlarda da artan BMI ile kötüleşme trendi vardır. Saf erkek nedenli infertilitesi olan hastalara baktığımızda, benzer sonuçlar olduğunu saptadık. Bu sonuçlar, BMI'in IVF sonuçlarını etkilemede altta yatan patolojilerden daha fazla katkıda bulunduğunu düşündürmekte, PCOS olan obez infertil kadınlarda IVF başarı sonuçlarını altta yatan patolojilerin etkilediği fikri ile çelişmekte (19) ve bu konudaki diğer daha küçük verili çalışmaların sonuçları ile teyit edilmektedir (14-22).

Artan BMI' nin IVF sonuçları üzerine olumsuz etkisinin mekanizması belli değildir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar obez hastalarda oosit kalitesinin azaldığını göstermektedir (23) ve oosit kalitesinin azalmasının moleküler nedenleri araştırılmıştır (24). Teoriler, farklı follüküler sıvı içeriği (25-27) ve oosit/embriyo mikroçevresinde bozulmuş metabolizma (28)

şeklinde ayrılmaktadır. Alternatif olarak, şu anda araştırdığımız bir konu da donör-alıcı sikluslarında endometriyal reseptivitede değişiklik olması ihtimalidir.

SART CORS Amerika Birleşik Devletlerinde en güncel ve kapsamlı yardımcı üreme teknikleri kayıt sistemidir. Bu çalışmanın gücü, PCOS ve erkek infertilitesi alt gruplarının ayrı incelemesine imkan veren örnek sayısının büyüklüğüdür. Ayrıca, hasta yaşı, sigara içme durumu, toplanan oosit sayısı, transfer edilen embriyo sayısı ve blastokist transfer oranı gibi birçok potansiyel şaşırtıcı değişkenlerin kontrolü için lojistik regresyon modellemesini kullanabildik.

Çalışmada bir çok limitasyonlar vardı; Öncelikle, sadece kadınlarda BMI incelenebildi, çünkü erkek BMI kaydı SART veritabanında yoktu. Önceki çalışmalarda kadın obezitesinin BMI üzerine etkisi gösterilirken, erkek obezitesinin infertilite üzerine etkisini gösteren çok az veri vardır. Bazı çalışmalar erkek BMI ile semen parametreleri arasında bağlantı olmadığını göstermiştir ve erkek obezitesi ve IVF sonuçları arasındaki ilişki belli değildir (5-30), fakat kadın BMI ile karşılaştırıldığında IVF üzerine etkisi hafiftir veya yoktur. İkincisi, bizim altgrup incelememiz, SART veritabanının diğer incelemeleri gibi, kullanıcının hasta tanılarının veritabanına yanlış girilmiş olma ihtimali ile sınırlıdır. Genel anlamda bizim varsayımımız her kategoride tanı girilmemesi nedeniyle eksik hastaların olabilmesi ve bu nedenle de yanlış tanı ile hastaların yanlış gruplara dahil edilme ihtimalinin olmasıdır. Üçüncüsü, ovulasyon bozuklukları/polikistik overn kategorisine hem PCOS hastalarının, hem de hipotalamik pituitar disfonksiyonu olan hastaların dahil edilmesi nedeniyle bu grubun heterojen olması, sadece PCOS hastalarında BMI etkisi konusunda sonuç çıkarmayı zorlaştırıyor. Her ne kadar PCOS hastalarının bu grupta üstünlük teşkil ettiğini düşünsek de, bu kategoride PCOS hastalarının yüzde olarak oranını belirlemek mümkün değildir. Ayrıca, PCOS tanımı her klinik tarafından farklı yorumlanabilir, çünkü bazı çelişkili, fakat örtüşen tanı kriterleri mevcuttur. PCOS tanısı için her kliniğin kriterlerini belirlemek imkansızdır. Dördüncüsü, bu çalışma aynı hastanın çok sayıda sikluslarını kontrol edememektedir. İlaveten BMI sınıfları arasında hastaların ırk farkını saptayamadık çünkü her ne kadar SART datasında ırk verileri mevcut olsa da ne yazıkki, bizim data setimizde bu bilgiler mevcut değildi. Önceki çalışmalarda ırk ve BMI arasında bir etkileşim olduğu gösterildiğinden bu bizim çalışmamız için gerçek bir limitasyon olabilir (32). Son olarak, bu SART veritabanında BMI için en yeni araştırma olsa da, en son veri 2010 tarihlidir ve veritabanı bundan 2 yıl öncesine aittir(17).

SONUÇ

Veri kümesinin büyüklüğü BMI' in IVF sonuçları üzerine etkisini etraflı incelemeye ve BMI' in gerçekten IVF sonuçları ve gebelik kayıp oranları üzerinde etkili olduğunu düşünmeye imkan veriyor. Klinik olarak, artmış BMI kategorileri karşılaştırıldığında, bazen bu fark az olsa da, hastalarımız arasında oranı giderek artan en yüksek BMI kategorilerinde klinik anlamlı ve dramatiktir. Bu sonuçlarla, obez kadınlarda BMI' in IVF sonuçları üzerinde etkisini tartışmanın kaçınılmaz olduğunu düşünmekteyiz. Biz kilo vermeyi önersek de, bu çalışma hangi oranda kilo vermenin sonuçları iyileştirdiğini ölçmemektedir. Bu çalışma BMI' in IVF üzerine etkisinin artan BMI ile kademeli ve progressif olduğunu göstermektedir. Yüksek BMI gruplarında canlı doğum oranlarında %10 kadar düşüş olmasına rağmen, azalmış over rezervi gibi kötü prognozlu hastalarla kıyaslandığında, canlı doğum oranları halen yüksektir. IVF istatistik sonuçları dışında, obez gebe hastalarda sık görülen gestasyonel diyabet, preeklampsi ve erken doğum gibi sağlık sorunları yaygındır. Bu nedenle biz obezitesi olan hastaları, IVF başarısı ile birlikte gebelik sırasında anne ve fetus sağlığını da hesaba katarak, bireysel değerlendirmeye öneriyoruz. Obezitenin IVF sonuçları üzerine etkisi ile ilgili mekanizmayı anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

